

Jolanta Anna Dardzińska¹, Dominik Rachoń²

¹Zakład Dietetyki Ogólnej Katedry Żywności Klinicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Zakład Endokrynologii Klinicznej i Doświadczalnej Instytutu Medycyny Morskiej i Tropikalnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Metaboliczne konsekwencje stosowanych obecnie form farmakoterapii kobiet z zespołem wielotorbielowatych jajników

Metabolic consequences of the current pharmacologic therapies of women with polycystic ovary syndrome

STRESZCZENIE

Zespół wielotorbielowatych jajników (PCOS) to zbiór różnorodnych i zmiennie nasilonych objawów wynikających z nadmiernej jajnikowej produkcji androgenów. Zaburzenia miesiączkowania i obniżające samoocenę objawy hiperandrogenizmu pojawiają się już w okresie pokwitania. Dodatkowo, często już w momencie rozpoznania PCOS, stwierdza się obecność otyłości brzusznej, zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz wyższe niż w populacji ogólnej wartości ciśnienia tętniczego. Rozpoznanie tego zespołu może więc wskazywać na zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego, co sugerują wyniki badań przeprowadzonych w ostatnim dziesięcioleciu. Farmakoterapia stosowana w PCOS nie może być zatem ukierunkowana jedynie na kliniczne objawy zespołu. Powinno się w niej także uwzględniać współistniejące zaburzenia metaboliczne i, w miarę możliwości, uzupełniając metody nefarmakologiczne, zapobiegać ich odległym następstwom. Celem niniejszego opracowania jest przegląd obecnych i nowych farmakologicznych metod leczenia PCOS oraz ocena ich wpływu na zaburzenia metaboliczne.

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Dominik Rachoń
Zakład Endokrynologii Klinicznej i Doświadczalnej
Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Powstania Styczniowego 9B, 81-519 Gdynia
e-mail: drachon@gumed.edu.pl
Copyright © 2012 Via Medica

Nadesłano: 9.07.2012 Przyjęto do druku: 23.07.2012

Słowa kluczowe: hiperandrogenizm, PCOS, cukrzyca, leczenie, metformina, doustne środki antykoncepcyjne, statyny

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2012, tom 8, nr 3, 86-92

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a constellation of various symptoms caused by an excess ovarian androgen production. Menstrual disturbances and clinical signs of hyperandrogenaemia which negatively affect self esteem and quality of life usually begin during adolescence. What is more, at the time of PCOS diagnosis, most women already present with abdominal obesity, carbohydrate and lipid metabolism disturbances and higher, compared to healthy individuals, blood pressure values. Therefore, the diagnosis of PCOS may point to the increased risk of the development of diabetes type 2 and cardiovascular disease which is in accordance with the data from the studies performed in the last ten years. Thus, pharmacotherapy of women with PCOS should not only target clinical signs of hyperandrogenaemia but also consider concomitant metabolic disturbances and additionally to non-pharmacologic treatments, prevent its complications. This review article describes current and novel pharmacologic treatment options of women with PCOS and evaluate their metabolic effects.

Key words: hyperandrogenism, PCOS, diabetes, treatment, metformin, oral contraceptives, statins

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2012, vol. 8, No 3, 86-92

Wstęp

Zespół wielotorbielowatych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) to zbiór różnorodnych i zmieniających się objawów wynikających z nadmiernej jajnikowej produkcji androgenów. Problem ten dotyczy nawet co dziesiątej kobiety w wieku rozrodczym [1]. Zaburzenia miesiączkowania i obniżające samocennę objawy hiperandrogenizmu pojawiają się już w okresie pokwitania [2]. W latach późniejszych zaburzenia owulacji lub jej brak mogą utrudnić starania o potomstwo [3]. Co więcej, już w momencie rozpoznania PCOS, obok wymienionych zaburzeń endokrynych, stwierdza się obecność otyłości brzusznej [4], zaburzenia gospodarki węglowodanowej [5] i lipidowej [6] oraz wyższe niż w populacji ogólnej wartości ciśnienia tętniczego [7]. Donoszono, że u co czwartej otyłej kobiety z PCOS cukrzyca typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*) i nietolerancja glukozy pojawiają się jeszcze przed 30. rokiem życia [8]. Rozpoznanie tego zespołu może więc oznaczać zwiększone ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Sugerują to wyniki badań przeprowadzonych w ostatnim dziesięcioleciu. U kobiet z PCOS stwierdzono cechy upośledzenia czynności śródbłonna — podwyższenie stężenia endoteliny 1 w surowicy i zmniejszenie rozszerzalności naczyń (FMD, *flow mediated dilatation*) [9]. Zaobserwowano również zwiększenie grubości kompleksu śródbłonek-błona środkowa (IMT, *intima-media thickness*) w tętnicach szyjnych [10], przyspieszenie prędkości fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*) [11] i obecność zwapnień w tętnicach wieńcowych [12], które dowodzą istnienia tak zwanego podklinicznego uszkodzenia naczyń.

Terapia stosowana w PCOS nie może więc być ukierunkowana jedynie na kliniczne objawy zespołu. Powinno się w niej także uwzględniać współistniejące zaburzenia metaboliczne i, w miarę możliwości, uzupełniając metody niefarmakologiczne, zapobiegać ich odległym następstwom.

Metformina w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet z PCOS

O tym, że podstawowe objawy PCOS, czyli zaburzenia miesiączkowania i hiperandrogenizm, mogą wynikać z insulinooporności i hiperinsulinemii wiadomo od ponad 30 lat [13]. Obserwacja wskazująca, że zmniejszenie insulinemii wynikające z redukcji masy ciała przywraca cykle owulacyjne, a co za tym idzie — regularność krwawień miesiączkowych [14], zapoczątkowała przed 15 laty zastosowanie leków ograniczają-

cych oporność tkanek na działanie insuliny w objawowym leczeniu PCOS. Na podstawie wyników amerykańskiego badania *Diabetes Prevention Programme* (DPP), przeprowadzonego na początku tego stulecia wśród otyłych kobiet i mężczyzn [15], można także przypuszczać, że stosowanie metforminy u kobiet z PCOS opóźni wystąpienie T2DM. Korzystny wpływ metforminy na insulinemię, profil lipidowy, wartości ciśnienia tętniczego oraz aktywność fibrynolityczną u kobiet z PCOS zaobserwowano w wielu badaniach [16]. Lek ten może sprzyjać zmniejszeniu masy ciała, a ponadto, prawdopodobnie, zapobiega przybieraniu na wadze [17]. Zauważono również, że ograniczenie insulinooporności tkanek docelowych w czasie terapii metforminą nie zależy wyłącznie od zmniejszenia masy ciała [18]. Pojawiło się zatem pytanie, czy korzyści z tej terapii mogą odnieść także kobiety nieotyle, ale wyniki odpowiednich badań nie umożliwiły jednoznacznej odpowiedzi na to pytanie. Leczenie metforminą przez 6 miesięcy w grupie szczupłych kobiet z rozpoznaniem PCOS przywróciło u nich regularność krwawień miesiączkowych, ale nie wpłynęło na stężenia insuliny i glukozy w doustnym teście tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) ani na wartości wskaźnika HOMA (*Homeostatic Model Assessment*) [19]. W kolejnej, również trwającej 6 miesięcy, obserwacji nieotytych pacjentek działanie metforminy nie różniło się od działania placebo [20]. Natomiast w jeszcze innym badaniu zastosowanie metforminy w trzech grupach pacjentek: szczupłych (średni wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] 22 kg/m²), z nadwagą (średni BMI 26,8 kg/m²) i u otyłych (średni BMI 38,12 kg/m²), tak samo korzystnie wpłynęło na wartości wskaźnika HOMA, insulinemii, BMI, testosteronu w surowicy oraz na powrót cykli owulacyjnych [21]. Wydaje się więc, że u szczupłych kobiet z PCOS bez istotnych zaburzeń metabolicznych terapia metforminą może sprzyjać przywróceniu cykli owulacyjnych i regularnych krwawień miesiączkowych [22]. Istotnym ograniczeniem cytowanych badań jest jednak ich krótki czas obserwacji. Opublikowano niewiele doniesień, w których u kobiet z rozpoznaniem PCOS metforminę stosowano przez ponad 12 miesięcy. W jednym z nich, po średnio 3 latach retrospektywnej obserwacji, udowodniono korzystny wpływ tego leku na surowicze stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) oraz wartości skurczowego ciśnienia tętniczego i BMI, co spowodowało istotną redukcję częstości występowania zespołu metabolicznego w tej grupie — z 34,3% do 21,4% [23]. Założenie, że długotrwałe stosowanie metforminy u kobiet z PCOS opóźni wystąpienie T2DM potwierdzono w innej, również retrospektywnej, obserwacji 50 kobiet niechorujących na cukrzycę, leczonych

metforminą średnio przez 43 miesiące. U żadnej z badanych kobiet nie doszło do rozwoju T2DM, a u 6 z 11 pacjentek z wyjściowo upośledzoną tolerancją glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) obserwowano normalizację wartości glikemii w OGTT [24]. Ostatnio opublikowano interesujące wyniki prospektywnej obserwacji 26 otyłych kobiet z PCOS, które otrzymywały metforminę, ale nie obniżyły kaloryczności swojej diety. Po 2 latach obserwacji, mimo niezmnieszenia się u nich masy ciała, stwierdzono spadek surowiczych stężeń insuliny na czczo i 2 godziny po OGTT. U badanych poprawił się także profil lipidowy (obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, wzrost stężenia frakcji HDL). Ponadto redukcji uległy stężenia testosteronu całkowitego w surowicy, a co za tym idzie — nastąpiło zmniejszenie wskaźnika wolnych androgenów oraz, co istotne, zmniejszenie stopnia nasilenia hirsutyizmu [25]. Ponieważ objawy choroby wieńcowej rzadko występują przed menopauzą, to trudno jest udowodnić korzystny wpływ metforminy na chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową u kobiet z PCOS. Jednak na podstawie wyników badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) można przypuszczać, że metformina może być także skuteczna w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych w grupie pacjentek z PCOS z towarzyszącymi zaburzeniami metabolicznymi. Warto również wspomnieć o wynikach ostatniej dużej metaanalizy, które dowiodły, że stosowanie tego leku u chorych na cukrzycę zmniejsza ryzyko rozwoju choroby nowotworowej [26].

Wpływ doustnych środków antykoncepcyjnych na istniejące zaburzenia metaboliczne u kobiet z PCOS

Jednym z głównych oczekiwań pacjentek z PCOS, a jednocześnie poważnym wyzwaniem terapeutycznym, jest wyeliminowanie objawów hiperandrogenemii. Hirsutyzm i trądzik są głównymi przyczynami pogorszenia jakości życia, przewlekłego stresu i zaburzeń depresyjnych u kobiet z tym zespołem [2]. Tradycyjnie terapią pierwszego rzutu pozostają doustne środki antykoncepcyjne (OCP, *oral contraceptives*). W większości przeprowadzonych badań metformina nie była skuteczniejsza od OCP lub w ogóle nie wpływała na stopień nasilenia hirsutyizmu [22, 27]. Wciąż jednak brakuje badań nad wpływem wieloletniego stosowania OCP na ryzyko sercowo-naczyniowe, a w szczególności niejasne jest ich działanie na insulinoporność u kobiet z PCOS [28]. Powszechnie uważa się, że antyandrogenna skuteczność OCP jest największa w przypadku stosowania preparatów zawierających co naj-

mniej 30 μg etynyloestradiolu (EE, *ethinyl estradiol*) na dobę. Wiąże się to przede wszystkim z większym wpływem antygonadotropowym, a co za tym idzie — zahamowaniem jajnikowej produkcji androgenów oraz znaczącym zwiększeniem wątrobowej produkcji białka wiążącego hormony płciowe (SHBP, *sex hormone binding globulin*), co prowadzi do obniżenia stężenia wolnego testosteronu [29].

Wyniki Mayer i wsp. [18] sugerują jednak, że stosowanie OCP zawierających 35 μg EE przez kobiety z PCOS z towarzyszącą nadwagą ($\text{BMI} > 27 \text{ kg/m}^2$) zwiększa u nich insulinoporność. Autorzy tej pracy nie zaobserwowali natomiast takiego efektu w przypadku stosowania preparatu zawierającego 20 μg EE. Stosowanie większych dawek EE może się także wiązać ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy. Nie ma badań, w których oceniono by częstość powikłań zatorowo-zakrzepowych u kobiet z PCOS, ale fakt zwiększonej gotowości prozakrzepowej nakazuje szczególną ostrożność przy stosowaniu OCP, szczególnie u pacjentek otyłych [30].

Nie bez znaczenia jest także wybór OCP zawierającego odpowiedni gestagen. W Europie najbardziej popularną składową gestagenną OCP stosowanych w zespołach hiperandrogenizacji u kobiet jest octan cyproteronu (CPA, *cyproterone acetate*). W przeciwieństwie do pochodnych 19-nortestosteronu, CPA w małym stopniu wpływa na gospodarkę węglowodanową, częściej natomiast powoduje podwyższenie stężenia triglicerydów w surowicy [31]. Ze względu na potencjalne działanie hepatotoksyczne CPA *Food and Drug Administration* (FDA) nigdy nie dopuściła do stosowania go w Stanach Zjednoczonych. Interesującą propozycją może być drospirenon, który jako jedyny progestagen o działaniu antyandrogenym został zarejestrowany przez FDA do leczenia hirsutyizmu. Drospirenon, poza działaniem antyandrogenym, działa także antagonistycznie do aldosteronu [32]. Ostatnio, w trwającym 6 miesięcy badaniu, zastosowanie preparatu zawierającego 20 μg EE i 3 mg drospirenonu zmniejszyło insulinoporność. Należy jednak podkreślić, że obserwacja ta dotyczyła nieotyłych kobiet z PCOS [33]. Wydaje się, że w tej grupie terapia OCP jest obojętna metabolicznie lub nawet poprawia wrażliwość na insulinę poprzez obniżanie stężenia wolnych androgenów. Natomiast u kobiet otyłych, z rodzinnym wywiadem cukrzycy lub stwierdzoną cukrzycą ciążową, ryzyko ujawnienia się zaburzeń gospodarki węglowodanowej w trakcie stosowania OCP może przeważać nad korzyściami z leczenia hiperandrogenizmu [31]. Hipotezę tę mogą potwierdzać wyniki badań Morin-Papunen i wsp. [34] przeprowadzone w dwóch różnych grupach kobiet z PCOS. Terapia OCP (35 μg EE i 2 mg

CPA) w grupie otyłych pacjentek spowodowała pogorszenie tolerancji glukozy, natomiast nie zaobserwowano takich zmian u kobiet nieotyłych [35]. Postuluje się, że w pewnych sytuacjach kompromis między skutecznym leczeniem hirsutyzmu i przeciwdziałaniem zaburzeniom metabolicznym może zapewnić dołączenie do OCP leku uwrażliwiającego na insulinę [27]. Ocena korzyści takiego połączenia wymaga dalszych badań, choć doniesienia wielu autorów są bardzo zachęcające [36, 37]. Absolutną nowością w leczeniu PCOS jest tak zwana politerapia niskodawkowa (*low-dose polytherapy*). Korzystne efekty kliniczne i metaboliczne oraz bezpieczeństwo dwuipółletniego już stosowania połączenia metforminy (850 mg/d.), flutamidu (62,5 mg/d.), pioglitazonu (7,5 mg/d.), ethinylestradiolu (20 µg/d.) i drospirenonu (3 mg/d.) przedstawiono w pracy Ibanez i wsp. [38].

Wytyczne leczenia kobiet z PCOS

Należy podkreślić, że żaden z wymienionych wyżej leków nie został oficjalnie zarejestrowany do stosowania w terapii PCOS. Jedynym wskazaniem dla metforminy jest cukrzyca, a dla OCP — antykoncepcja. Jednak obie wymienione opcje terapeutyczne są rekomendowane przez międzynarodowe towarzystwa endokrynologiczne i diabetologiczne jako „oparte na dowodach naukowych” (*evidence-based*) [2]. Amerykańskie Stowarzyszenie Endokrynologów Klinicznych (AAACE, *American Association of Clinical Endocrinologists*) w swoich rekomendacjach zwróciło uwagę na zniesienie ochronnego wpływu płci żeńskiej na ryzyko sercowo-naczyniowe u kobiet chorujących na cukrzycę i jako terapię pierwszego rzutu w PCOS zaleciło metforminę — szczególnie u pacjentek z nadwagą lub otyłością [39]. W stanowisku Towarzystwa ds. Nadmiaru Androgenów i PCOS (AES&PCOS, *Androgen Excess Society and PCOS*) z 2009 roku podkreślono znaczenie metod niefarmakologicznych i zalecono wytrwałe zachęcanie do ich wdrażania [40]. W przypadku nieudanych prób zmniejszenia masy ciała u pacjentek z PCOS i IGT należy rozważyć leczenie metforminą. Lek ten może być uzupełnieniem modyfikacji stylu życia także u kobiet z prawidłową tolerancją glukozy [41]. Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) wszystkie pacjentki z PCOS i IGT, poza zmianą stylu życia, powinny być leczone metforminą [42]. W najnowszych uzgodnieniach grupy roboczej *European Society of Human Reproduction and Embryology* oraz *American Society for Reproductive Medicine* (ESHRE/ASRM) zwrócono uwagę na konieczność czynnego poszuki-

wania współistniejących z PCOS zaburzeń metabolicznych, szczególnie u kobiet z wtórnym brakiem mięsaczki, BMI przekraczającym 30 kg/m², zwiększonym obwodem pasa i dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku zaburzeń tolerancji glukozy. Za wystarczającą ocenę gospodarki węglowodanowej uznaje się klasyczny OGTT. W przypadku stwierdzenia nietolerancji glukozy lub obecności T2DM metformina jest lekiem drugiego rzutu po modyfikacji stylu życia. Z uwagi na nieustalone bezpieczeństwo stosowania w wieku rozrodczym nie zaleca się natomiast tiazolidynionów ani analogów glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) [43].

Perspektywy terapii PCOS — statyny

Jak już wspomniano, nie ma obecnie jednego leku, który leczyłby objawy kliniczne PCOS i jednocześnie korzystnie modyfikował współistniejące zaburzenia metaboliczne. Trwają poszukiwania nowych opcji terapeutycznych. Obecnie duże nadzieje wiąże się ze statynami. Substancje te blokują reduktazę 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*) — enzym kluczowy dla tempa produkcji cholesterolu. W prewencji choroby wieńcowej, zarówno pierwotnej, jak i wtórnej, statyny zmniejszają chorobowość i śmiertelność. Wiadomo, że korzystny efekt leków z tej grupy to nie tylko wpływ na profil lipidowy, ale również działania przeciwzapalne, antyoksydacyjne i antyproliferacyjne [44]. Blokada przejścia HMG-CoA do dalszych etapów przemian kwasu malonowego prowadzi także do zahamowania stymulowanej przez hiperinsulinemię proliferacji jajnikowych komórek warstwy tekalnej i odbywającej się tam syntezy androgenów. Zatem, z co najmniej kilku powodów, statyny wydają się wykazywać potencjał terapeutyczny w PCOS. Potwierdziły to, opublikowane niedawno przez polskich autorów, wyniki trwającej 3 miesiące prospektywnej obserwacji, w której porównano efekty leczenia simwastatyną w połączeniu z OCP i ze stosowaniem samych OCP [44]. Stężenia testosteronu, a w konsekwencji — stopień nasilenia hirsutyzmu, znacząco bardziej zmniejszyły się w grupie kobiet z PCOS otrzymujących statynę. W kolejnym badaniu tego samego zespołu simwastatyna okazała się skuteczniejsza od metforminy w zmniejszaniu hiperandrogenemii [45]. W innym badaniu terapia atorwastatyną również spowodowała obniżenie surowiczego stężenia testosteronu i wskaźnika wolnych androgenów u kobiet z PCOS, a ponadto wywołała zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego w surowicy (CRP, *C-reactive protein*), insulinemii na czczo, wskaźnika insulinooporności HOMA

oraz stężeń cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) i triglicerydów [46]. Potrzebne są jednak wyniki dalszych badań nad korzyściami z zastosowania statyn u kobiet z PCOS, ponieważ nie rozstrzygnięto jeszcze wielu kwestii. Nie wiadomo, na przykład, czy stosować statyny u pacjentek z rozpoznaniem PCOS bez towarzyszących zaburzeń lipidowych. W badaniu JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) wykazano, że uważane za zdrowe osoby z izolowanym podwyższonym stężeniem CRP w surowicy odniosły korzyść z terapii rosuwastatyną. Kolejną kluczową kwestią jest bezpieczeństwo długotrwałej terapii statynami u kobiet w wieku rozrodczym. Substancje te są zaliczane do kategorii X bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. Wprawdzie ostatnio pojawiły się przesłanki, że nie są tak szkodliwe dla rozwoju płodu, jak dotąd uważano [47], ale ich stosowanie przed menopauzą wymaga ścisłego wyważenia proporcji korzyści i ryzyka. Jest to szczególnie istotne u kobiet z PCOS, u których pojawiające się w trakcie leczenia cykle owulacyjne mogą się wiązać z nieplanowaną ciążą.

Leczenie niepłodności u kobiet z PCOS

Jak już wcześniej cytowano, w badaniach obserwacyjnych metformina sprzyjała powrotowi cykli owulacyjnych u kobiet z PCOS [16]. Aby ustalić jej miejsce w schematach indukcji owulacji, zaprojektowano duże wieloośrodkowe badanie, w którym porównywano wpływ klasycznie stosowanego w tym wskazaniu cytrynianu kłomifenu i metforminy oraz obu rodzajów terapii na liczbę tak zwanych żywych urodzeń u tych pacjentek. Wyniki były zaskoczeniem — okazało się, że metformina jest znacznie mniej skuteczna niż kłomifen i nie ma żadnych korzyści z jej dodania do leczenia [48]. Podobne były konkluzje z innego badania z randomizacją [49]. W związku z tym w konsensusie ESHRE/ASRM z Thessalonik [50] nie zalecono metforminy jako leku do indukcji owulacji u kobiet z PCOS. Niemniej jednak ostatnia metaanaliza kilkunastu ściśle wybranych badań, prowadzonych w latach 1996–2007 i obejmujących ponad półtora tysiąca kobiet z PCOS, wykazała, że stosowanie metforminy sprzyja powrotowi cykli owulacyjnych w tej grupie pacjentek [51]. Te pozornie sprzeczne doniesienia wynikają z różnic w farmakodynamice obu leków [52]. Kłomifen, wywierając bezpośredni wpływ na oś podwzgórzowo-przysadkową, działa szybko, natomiast efekt metforminy, wynikający ze zmniejszenia insulinemii, narasta stopniowo i ujawnia się w pełni dopiero po upływie 6 miesięcy [53]. Zatem u pacjentek pragnących niezwłocznie zajść

w ciążę powinno się zastosować cytrynian kłomifenu, a u kobiet z zaburzeniami metabolicznymi planujących macierzyństwo w niedługim czasie — metforminę [52].

Warto także odnotować, że metformina jest bezpiecznym lekiem w czasie laktacji. W mleku kobiecym osiąga bardzo niskie stężenia i nie zaobserwowano, by wpływała na glikemię u karmionych piersią niemowląt. Wydaje się także, że terapia metforminą w czasie laktacji nie zaburza wzrostu ani rozwoju psychomotorycznego dzieci [54, 55].

Ciąża u kobiet z PCOS

W przeciwieństwie do statyn oraz tiazolidynendionów, których przedstawicielem jest wycofany ostatnio rosiglitazon, metformina jest lekiem kategorii B bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. Oznacza to, że w badaniach na zwierzętach nie stwierdzono zagrożenia dla płodu. Przez wiele lat stosowania nie opisano także przypadków jej działania teratogennego u ludzi [56]. W obserwacji 126 dzieci urodzonych przez kobiety z PCOS, które zaszły w ciążę w trakcie terapii i jej nie zaniechały, metformina nie wpłynęła negatywnie na przebieg ciąży, wagę urodzeniową ani rozwój psychomotoryczny dzieci przez pierwsze 18 miesięcy ich życia [57]. Ostatnio przybywa kolejnych doniesień o bezpieczeństwie stosowania metforminy w okresie ciąży [54, 58]. Przesłankami do jej zastosowania u kobiet w ciąży z PCOS były doniesienia o zmniejszeniu liczby wczesnych poronień [59, 60] oraz redukcji ryzyka wystąpienia cukrzycy ciążowej [61]. Wyniki wieloośrodkowego prospektywnego badania przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby u 257 kobiet w ciąży z PCOS nie wykazały istotnych różnic w częstości występowania stanu przedzręczawkowego, przedwczesnego porodu i cukrzycy ciążowej w grupie przyjmującej metforminę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Wśród kobiet przyjmujących metforminę zaobserwowano natomiast istotnie mniejszy przyrost masy ciała w trakcie ciąży [62]. Wśród innych potencjalnych korzyści z terapii metforminą przez cały okres ciąży wymienia się zapobieganie makrosomii płodu [63]. Może to mieć ogromne znaczenie z powodu coraz większego rozpowszechnienia otyłości. Z patofizjologicznego punktu widzenia metformina mogłaby być skutecznym lekiem w cukrzycy ciążowej, która często występuje u kobiet z PCOS. Potwierdzono to w niedawno zakończonym badaniu randomizowanym, w którym porównywano skuteczność stosowania metforminy i insuliny w grupie 751 pacjentek z rozpoznaną cukrzycą ciążową. Nie stwierdzono różnic w skuteczności obu tera-

pii (w razie konieczności do metforminy dodawano insulinę) oraz w występowaniu powikłań okołoporodowych. Lekiem preferowanym przez kobiety była metformina [64]. W związku z tym obecnie ADA dopuszcza stosowanie metforminy w cukrzycy ciąży — w monoterapii lub łącznie z insuliną w przypadkach braku zgody pacjentki na insulinoterapię lub przy współistniejącej dużej oporności na insulinę [65]. W wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2011 roku nie dopuszczono jeszcze stosowania metforminy w leczeniu cukrzycy u kobiet w ciąży. Należy również podkreślić, że — zgodnie z ostatnimi uzgodnieniami grupy roboczej ESHRE/ASRM — obecnie nie ma wskazań do rutynowego stosowania metforminy u kobiet w ciąży z PCOS [43].

Podsumowanie

Podsumowując, farmakoterapia kobiet z PCOS zawsze jest ukierunkowana na konkretny cel i nigdy nie jest alternatywą dla modyfikacji stylu życia. W kompleksowej opiece nad pacjentką z PCOS, oprócz objawowego leczenia objawów hiperandrogenemii, należy także uwzględniać aspekty płodności oraz profilaktykę i leczenie zaburzeń metabolicznych.

Źródła finansowania i konflikt interesów

Brak.

Piśmiennictwo

- Adams J.M., Taylor A.E., Crowley W.F. Jr. i wsp.: Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 4343–4350.
- Teede H., Deeks A., Moran L.: Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010; 8: 41.
- Guzick D.S.: Ovulation induction management of PCOS. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2007; 50: 255–267.
- Gambineri A., Pelusi C., Vicennati V. i wsp.: Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002; 26: 883–896.
- Legro R.S., Kusanman A.R., Dodson W.C. i wsp.: Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 165–169.
- Valkenburg O., Steegers-Theunissen R.P., Smedts H.P. i wsp.: A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 470–476.
- Amowitz L.L., Sobel B.E.: Cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1999; 28: 439–458.
- Ovalle F., Azziz R.: Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil. Steril.* 2002; 77: 1095–1105.
- Orio F. Jr., Palomba S., Cascella T. i wsp.: Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 4588–4593.
- Talbott E.O., Guzick D.S., Sutton-Tyrrell K. i wsp.: Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 2414–2421.
- Meyer C., McGrath B.P., Teede H.J.: Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 5711–5716.
- Shroff R., Kerchner A., Maifeld M. i wsp.: Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 4609–4614.
- Burghen G.A., Givens J.R., Kitabchi A.E.: Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980; 50: 113–116.
- Velazquez E.M., Mendoza S., Hamer T. i wsp.: Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43: 647–654.
- Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. i wsp.: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.
- Lord J.M., Flight I.H., Norman R.J.: Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 951–953.
- Katsiki N., Hatzitolios A.I.: Insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome: an update. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010; 22: 466–476.
- Meyer C., McGrath B.P., Teede H.J.: Effects of medical therapy on insulin resistance and the cardiovascular system in polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30: 471–478.
- Sahin Y., Unluhizarci K., Yilmazsoy A. i wsp.: The effects of metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2007; 67: 904–908.
- Trolle B., Flyvbjerg A., Kesmodel U. i wsp.: Efficacy of metformin in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blinded, placebo-controlled cross-over trial. *Hum. Reprod.* 2007; 22: 2967–2973.
- Tan S., Hahn S., Benson S. i wsp.: Metformin improves polycystic ovary syndrome symptoms irrespective of pre-treatment insulin resistance. *Eur. J. Endocrinol.* 2007; 157: 669–676.
- Orio F., Manguso F., Di Biase S. i wsp.: Metformin administration improves leukocyte count in women with polycystic ovary syndrome: a 6-month prospective study. *Eur. J. Endocrinol.* 2007; 157: 69–73.
- Cheang K.I., Huszar J.M., Best A.M. i wsp.: Long-term effect of metformin on metabolic parameters in the polycystic ovary syndrome. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2009; 6: 110–119.
- Sharma S.T., Wickham E.P., 3rd Nestler J.E.: Changes in glucose tolerance with metformin treatment in polycystic ovary syndrome: a retrospective analysis. *Endocr. Pract.* 2007; 13: 373–379.
- Oppelt P.G., Mueller A., Jentsch K. i wsp.: The effect of metformin treatment for 2 years without caloric restriction on endocrine and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2010; 118: 633–637.
- Decensi A., Puntoni M., Goodwin P. i wsp.: Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev. Res. (Phila.)* 2010; 3: 1451–1461.
- Jing Z., Liang-Zhi X., Tai-Xiang W. i wsp.: The effects of Diane-35 and metformin in treatment of polycystic ovary syndrome: an updated systematic review. *Gynecol. Endocrinol.* 2008; 24: 590–600.
- Vrbikova J., Cibula D.: Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod. Update* 2005; 11: 277–291.

29. Ehrmann D.A.: Polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1223–1236.
30. Yildiz B.O., Haznedaroglu I.C., Kirazli S. i wsp.: Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 3871–3875.
31. Nader S., Diamanti-Kandarakis E.: Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum. Reprod.* 2007; 22: 317–322.
32. Dinger J.C., Heinemann L.A., Kuhl-Habich D.: The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 75: 344–354.
33. Fruzzetti F., Perini D., Lazzarini V. i wsp.: Comparison of effects of 3 mg drospirenone plus 20 µg ethinyl estradiol alone or combined with metformin or cyproterone acetate on classic metabolic cardiovascular risk factors in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 1793–1798.
34. Morin-Papunen L.C., Vauhkonen I., Koivunen R.M. i wsp.: Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 3161–3168.
35. Morin-Papunen L., Vauhkonen I., Koivunen R. i wsp.: Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 148–156.
36. Morin-Papunen L., Rautio K., Ruokonen A. i wsp.: Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 4649–4654.
37. Wu J., Zhu Y., Jiang Y. i wsp.: Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on clinical, endocrine and metabolic factors in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2008; 24: 392–398.
38. Ibanez L., Lopez-Bermejo A., Diaz M. i wsp.: Low-dose pioglitazone, flutamide, metformin plus an estrogen-progestagen for non-obese young women with polycystic ovary syndrome: increasing efficacy and persistent safety over 30 months. *Gynecol. Endocrinol.* 2010; 26: 869–873.
39. American Association of Clinical Endocrinologists Polycystic Ovary Syndrome Writing Committee: American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr. Pract.* 2005; 11: 126–134.
40. Moran L.J., Pasquali R., Teede H.J. i wsp.: Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil. Steril.* 2009; 92: 1966–1982.
41. Salley K.E., Wickham E.P., Cheang K.I. i wsp.: Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome — a position statement of the Androgen Excess Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 4546–4556.
42. Nathan D.M., Davidson M.B., DeFronzo R.A. i wsp.: Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30: 753–759.
43. Fauser B.C., Tarlatzis B.C., Rebar R.W. i wsp.: Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.* 2012; 97: 28–38.e25.
44. Banaszewska B., Pawelczyk L., Spaczynski R.Z. i wsp.: Effects of simvastatin and oral contraceptive agent on polycystic ovary syndrome: prospective, randomized, crossover trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 456–461.
45. Banaszewska B., Pawelczyk L., Spaczynski R.Z. i wsp.: Comparison of simvastatin and metformin in treatment of polycystic ovary syndrome: prospective randomized trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 4938–4945.
46. Sathyapalan T., Kilpatrick E.S., Coady A.M. i wsp.: The effect of atorvastatin in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 103–108.
47. Kazmin A., Garcia-Bournissen F., Koren G.: Risks of statin use during pregnancy: a systematic review. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2007; 29: 906–908.
48. Legro R.S., Barnhart H.X., Schlaff W.D. i wsp.: Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 551–566.
49. Moll E., Bossuyt P.M., Korevaar J.C. i wsp.: Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ* 2006; 332: 1485.
50. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2008; 23: 462–477.
51. Creanga A.A., Bradley H.M., McCormick C. i wsp.: Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2008; 111: 959–968.
52. Nestler J.E.: Metformin in the treatment of infertility in polycystic ovarian syndrome: an alternative perspective. *Fertil. Steril.* 2008; 90: 14–16.
53. Essah P.A., Apridonidze T., Luorno M.J. i wsp.: Effects of short-term and long-term metformin treatment on menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2006; 86: 230–232.
54. Feig D.S., Briggs G.G., Koren G.: Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: a paradigm shift? *Ann. Pharmacother.* 2007; 41: 1174–1180.
55. Glueck C.J., Wang P.: Metformin before and during pregnancy and lactation in polycystic ovary syndrome. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2007; 6: 191–198.
56. Gilbert C., Valois M., Koren G.: Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2006; 86: 658–663.
57. Glueck C.J., Goldenberg N., Prankoff J. i wsp.: Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum. Reprod.* 2004; 19: 1323–1330.
58. Klieger C., Pollex E., Koren G.: Treating the mother — protecting the unborn: the safety of hypoglycemic drugs in pregnancy. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2008; 21: 191–196.
59. Jakubowicz D.J., Luorno M.J., Jakubowicz S. i wsp.: Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 524–529.
60. Glueck C.J., Wang P., Goldenberg N. i wsp.: Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 2858–2864.
61. Glueck C.J., Wang P., Kobayashi S. i wsp.: Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2002; 77: 520–525.
62. Vanky E., Stridsklev S., Heimstad R.: i wsp.: Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: E448–E455.
63. Goldenberg N., Glueck C.: Medical therapy in women with polycystic ovarian syndrome before and during pregnancy and lactation. *Minerva Ginecol.* 2008; 60: 63–75.
64. Rowan J.A., Hague W.M., Gao W.: i wsp.: Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2003–2015.
65. Standards of medical care in diabetes — 2009. *Diabetes Care* 2009; 32 (suppl. 1): S13–S61.